

**IPC Code** A61K 47/44

**Application Number/Date** 10-2000-0012465 (2000.03.13)

**Unexamined Publication Number/Date** 10-2001-0100194 (2001.11.14)

**Applicant** KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY  
39-1, Hawolgok-Dong, Sungbook-Gu, Seoul 136-791, Korea

**Inventor/Deviser** Jeong, Seo-Young: Munchonmaeul Life Apt. 205-501, Juyeop 2-Dong, Ilsan-Gu, Goyang, Gyeonggi-Do, Korea  
Kwon, Ick-Chan: Siyoung Apt. 706-704, Hagye-Dong, Nowon-Gu, Seoul 139-230, Korea  
Chung, Hesson: Ssangyong Apt. 3-507, Gwangyo-Dong, Nam-Gu, Incheon 402-715, Korea

**Priority info** none  
(Country/Number/Date)

**Title of invention** Composition and formulation for solubilization of various compounds and preparation method thereof

**Abstract** The present invention relates to a composition for solubilizing various materials, liquid and power formulations of said composition, a method for preparing said composition and formulations. Specifically, said composition comprises 9~90% by weight of at least one monoglyceride compound; 0.01~90% by weight of at least one emulsifier; 0~50% by weight of at least one insoluble material; 0~90.9% by weight of organic solvent, etc. The formulation of this invention can be easily dispersed with minimal mechanical aids such as shaking, which forms small and uniform particles. The formulation neither cause oxidation or denaturation according to additional treatment, nor does it lead to phase separation during storage, and thus is useful as a drug delivery system.

**Representative Claim** A composition for the solubilization of material which comprises 9~90% by weight of at least one monoglyceride compound; 0.01~90% by weight of at least one emulsifier; 0~50% by weight of at least one insoluble material; 0~90.9% by weight of organic solvent; and 0~5% by weight of other additives.

BEST AVAILABLE COPY

# (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 7  
A61K 47/06

(11) 공개번호 특2001-0100194  
(43) 공개일자 2001년11월14일

(21) 출원번호 10-2000-0012465  
(22) 출원일자 2000년03월13일

(71) 출원인 한국과학기술연구원  
박호균  
서울 성북구 하월곡2동 39-1

(72) 발명자 정서영  
경기도고양시일산구주엽2동문촌마을라이프아파트205-501  
권익찬  
서울특별시노원구하계동시영7단지아파트706동704호  
정혜선  
인천광역시남구관교동쌍용아파트3-507

(74) 대리인 이원희

심사청구 : 없음

## (54) 여러 가지 물질의 가용화용 조성물과 제형 및 그들의제조방법

### 요약

본 발명은 여러 가지 물질의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 조성물의 액상 제형 및 분말 제형; 및 상기 조성물과 제형의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 조성물은 1종 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 9~90 중량, 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량, 1종 이상의 난용성 물질 0~50 중량및 유기 용매 0~90.9 중량로 이루어지며, 본 발명에 의한 제형은 손으로 흔들어 주는 등의 최소한의 기계적 도움에 의해 입자가 쉽게 분산되어 작고 균질한 입자를 형성하므로 부가적인 처리 과정에 따른 산화 및 변성의 문제가 일어나지 않으며 보관시 상분리가 일어나지 않아 약물 전달 시스템에 유용하게 이용할 수 있다.

대표도  
도 1

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 리팜피신 (rifampicin)을 함유한 액상 제형의 약물 방출 속도를 나타낸 그래프이고,

- ○ - ; 본 발명의 액상 제형

- ● - ; 비교군

도 2는 브로모크레졸 그린 (bromocresol green)을 함유한 액상 제형의 약물 방출 속도를 나타낸 그래프이다.

- ○ - ; 본 발명의 액상 제형

- ● - ; 비교군

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 여러 가지 물질의 가용화를 위한 새로운 조성물; 상기 조성물의 액상 제형 및 분말 제형; 및 상기 조성물과 제형의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 상기 조성물은 1종 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 9~90 중량, 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량, 1종 이상의 난용성 물질 0~50 중량 및 유기 용매 0~90.9 중량으로 이루어진다.

물질의 가용화는 여러 가지 응용 분야를 가지고 있으며, 화학 공정에서는 촉매, 반응물, 중간체 등이 난용성 물질인 경우 이들의 가용화가 반응의 수율 및 진행 방향을 결정하기도 한다. 또한 생리 효과가 우수한 많은 약물들이 난용성 물질이기 때문에 생체내 효능은 높은 반면 낮은 용해도로 인해 생체 이용률이 낮은 단점을 가지고 있다. 이들 약물의 가용화는 약물의 투여 경로를 간편하게 하고 약효를 상승시키므로 난용성 약물을 제품화하기 위해서는 약물의 가용화 기술이 필수적이며 세계 각국의 제약회사 및 연구팀에서 각종 약물의 가용화 연구를 수행하고 있다. 예를 들면, 시클로스포린 (cyclosporin)이나 탁솔 (taxol; paclitaxel)은 대표적인 난용성 약물로서 낮은 용해도 때문에 단독 투여가 어려우므로 개발 단계에서부터 가용화 기술의 개발이 동시에 진행되었다. 이들 약물이 시판되는 제형은 크레모포어 (Cremophor) 에멀전 (emulsion)의 예비 농축제 (pre-concentrate) 형태로서 물에 분산시키면 자발적으로 마이크로에멀전 (microemulsion)이 형성된다 (미국 특허 제5,438,072호).

일반적인 가용화 제형으로는 지질을 매개체로 한 에멀전이나 리포솜 (liposome), 고분자를 매개체로 한 고분자 미립자 (polymeric nanoparticle), 고분자 마이셀 (polymeric micelle) 등이 알려져 있다 (Langer, R, Nature, 392, 5 - 10, 1998).

이중에서 지질을 매개체로 한 가용화 제형은 원료 물질이 생체 적합성이므로 특히 약물 전달 체계를 비롯한 의학 분야에 활용할 수 있다. 지질을 매개체로 한 약물 제형 중 에멀전은 유화제를 이용하여 지방 유제 기제를 물에 분산시킨 제형으로서, 특히 o/w형 (oil/water형) 에멀전은 난용성 약물을 지방 유제 기제에 용해시켜 가용화시킬 수 있다. 또한 리포솜 제형은 지질 이중막으로 이루어진 구형의 지질 소낭 (vesicle)들로 이루어져 있으며, 난용성 약물은 지질 이중막 소낭 안에 존재하고 이들 지질 이중막 소낭이 물에 용해되어 난용성 약물의 가용화가 이루어진다.

한편 지질을 이용한 제형에는 상기 두 가지 대표적인 제형 이외에도 1990년대 초 스웨덴 과학자들에 의해 개발된 큐보솜 (Cubosome)이란 제형이 있다. 큐보솜 제형은 모노글리세라이드 (monoglyceride)에 물을 가하면 자발적으로 형성되는 안정한 입방상 (cubic phase) 구조체를 유화제를 이용하여 물에 분산시킨 것이다 (미국 특허 제5,531,925호).

큐보솜 입자의 내부는 입방상을 이루는 3차원적 망상 구조 (network structure)로 되어 있으며, 유상과 수상이 각각 연속적인 3차원적 통로로 구성되어 있고 유상과 수상 통로의 경계면에 비교적 넓은 면적의 중간층 (interface)이 존재한다. 따라서 기존의 에멀전 제형이나 리포솜 제형이 각각 지용성 또는 수용성 약물의 가용화만 가능했던데 반해, 큐보솜 제형은 지용성, 수용성 약물 뿐만 아니라 양쪽성 약물까지 포함하여 보다 다양한 종류의 약물을 봉입하여 가용화시킬 수 있는 잇점이 있다.

큐보솜은 먼저 모노글리세라이드에 물과 유화제를 가하여 입방상의 점성이 강한 액상을 형성시키고 이것을 물에 분산시켜 제조하는데, 물에 분산시 큐보솜은 수  $\mu\text{m}$  정도의 평균 입자 크기를 가지며 유화제의 비율이 높을 경우에는 1  $\mu\text{m}$  이하의 입자 크기를 가질 수도 있다. 약물의 가용화를 위해서는 좀더 미세한 큐보솜 입자를 얻어야 하므로 초음파 분쇄 (sonication), 미세유동화 (microfluidization), 균질화 (homogenization) 등의 방법을 통해 입방상의 점성이 강한 액상을 미세하게 분산시킨다.

그러나 기계적 도움을 받아 미세입자를 만들면 그 과정에 수반되는 고에너지 및 고온으로 인해 제형의 구성 성분이나 봉입된 물질이 물리화학적으로 불안정해지며, 초음파 분쇄시 공기와 격렬히 섞이게 되므로 구성 성분의 가수분해, 산화 등이 일어날 수 있다. 더욱이 초음파 분쇄 등에 의해 균일한 작은 입자를 가진 분산액이 제조되어도 약 한달 정도의 시간이 경과하면 분산계가 불안정해지면서 입자의 응집 (aggregation)에 의해 상분리가 일어나는 문제점이 있다. 이와 같이, 큐보솜 제형은 종래 제형에 비해 향상된 특성을 가지면서도 제조시 미세입자로 만들기가 어렵고 만들어진 미세입자는 안정성이 적어 보관시 문제점이 있으므로 실제 약물을 가용화하는 제형으로는 제품화되지 못하고 있는 실정이다.

이에 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위해 노력한 결과, 모노글리세라이드류 및 유화제를 유기 용매에 분산시켜 무수 상태의 혼합 액상으로 제조하면 큐보솜의 특성을 그대로 유지하면서도 얻어지는 입방상의 점성액이 쉽게 물에 분산되어 500 nm 이하의 작은 크기의 큐보솜을 얻을 수 있고, 또한 만들어진 가용화 제형은 안정성이 뛰어나 장기보존이 가능함을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 물질을 안정하게 가용화시킬 수 있으며 장기 보존이 가능한, 물질의 가용화용 조성물 및 그 제조 방법을 제공하는 것이다.

또한 본 발명의 목적은 상기 조성물의 액상 제형 및 분말 제형, 그리고 그의 제조 방법을 제공하는 것이다.

또한 본 발명의 목적은 상기 제형을 약물 전달 체계 (drug delivery system)에 사용하기 위한, 상기 조성물에 난용성 물질이 첨가된 새로운 액상 제형 및 분말 제형, 그리고 그들의 제조 방법을 제공하는 것이다.

#### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 모노글리세라이드계 화합물, 선택적으로 난용성 물질을 유화제 및 유기 용매와 혼합하여 제조하는 입방상의 구조를 갖는 무수 상태의 점성 조성물 및 그의 제조방법을 제공한다.

또한 본 발명에서는 상기 조성물에 유기 용매를 가하여 제조되는 액상 제형 및 그의 제조방법을 제공한다.

또한 본 발명에서는 상기 액상 제형을 수용액에 분산시킨 후 동결 건조시켜 제조되는 분말 제형 및 그의 제조방법을 제공한다.

본 발명에서는 또한 모노글리세라이드계 화합물, 유화제, 난용성 물질 및 유기 용매로 이루어지는, 난용성 물질이 첨가된 새로운 액상 제형 및 그의 제조방법을 제공한다.

또한 본 발명에서는 상기 난용성 물질이 첨가된 액상 제형을 동결 건조시켜 제조되는, 분말 제형 및 그의 제조방법을 제공한다.

한편, 본 발명에서 '난용성 물질'이라고 하는 것은 비수용성인 물질 외에도 유기 용매와 무기 용매를 포함하는 일반적인 용매에서 용해도가 낮은 물질을 의미하며, 본 발명에서 '난용성 물질'은 상대적으로 수용성 또는 지용성인 물질 및 양쪽성인 물질을 모두 포함하는 포괄적인 의미이다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 가용화용 조성물을 제공한다.

구체적으로 상기 조성물은 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 1종 이상 9~90 중량; 유화제 1종 이상 0.01~90 중량; 및 유기 용매 9~90.9 중량로 이루어진다.

상기 조성물은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물을 1종 이상의 유화제와 함께 유기 용매에 녹인 후 유기 용매를 제거하여 제조된다.

상기 모노글리세라이드계 화합물은 포화 또는 불포화된  $C_{10} - C_{22}$  인 모노글리세라이드계 화합물 중에서 1종 이상 선택하여 사용하는 것이 바람직하다. 본 발명의 모노글리세라이드계 화합물에는 모노올레인 (Monoolein), 모노팔미톨레인 (Monopalmitolein), 모노미리스톨레인 (Monomyristolein), 모노일레이딘 (Monoelaidin) 및 모노이루이신 (Monerucin)이 포함되며, 더욱 바람직하게는 모노올레인이 사용될 수 있다.

유화제로는 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 또는 담즙산 (bile acid)을 사용하는 것이 바람직하다.

인지질로는 포스파티딜콜린 (Phosphatidyl Choline) 유도체, 포스파티딜에탄올아민 (Phosphatidyl ethanolamine) 유도체, 포스파티딜세린 (Phosphatidyl serine) 유도체, 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid) 등이 사용될 수 있다.

비이온성 계면 활성제로는 폴록사머 (Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르 (Sorbitan esters; Span), 폴리옥시에틸렌솔비탄 (polyoxyethylene sorbitans; Tween), 폴리옥시에틸렌 에테르 (polyoxyethylene ethers; Brij) 등이 사용될 수 있다.

음이온성 계면 활성제로는 포스파티딜세린 유도체, 포스파티딘산 (Phosphatidic acid) 유도체, 소듐 도데실 설페이트 (sodium dodecyl sulfate; 이하 'SDS'라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.

양이온성 계면 활성제로는 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모니움 프로판 (1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane; 이하 'DOTAP'이라 약칭함), 다이메틸 다이옥타데실암모니움 클로라이드 (dimethyldioctadecylammonium chloride; 이하 'DDAB'라 약칭함),  $N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모니움 클로라이드$  ( $N-[1-(1,2-dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride$ ; 이하 'DOTMA'라 약칭함), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (1,2-dioleoyl-3-ethylphosphocholine; 이하 'DOEPC'라 약칭함),  $3\beta-[N-[(N',N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤$  ( $3\beta-[N-[(N',N'-dimethylamino)ethan]carbamoyle] cholesterol$ ; 이하 'DC-Chol'이라 약칭함) 등이 사용될 수 있다.

담즙산으로는 콜린산 (cholic acid)과 그의 염 및 유도체, 테옥시콜린산 (Deoxycholic acid)과 그의 염 및 유도체, 리토콜린산 (Lithocholic acid)과 그의 염 및 유도체, 체노콜린산 (Chenocholic acid)과 그의 염 및 유도체 등이 사용될 수 있다.

유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜 (ethylene glycol), 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜 (Polyethylene glycol), 디메틸설폭사이드 (DMSO, Dimethylsulfoxide) 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 본 발명에 의한 제형의 용도가 약물 전달 체계에 사용하는 것이 아닐 경우에는 지질 유화제 및 난용성 물질들을 공동으로 용해시키는 유기 용매인 아세톤 (acetone), 클로로포름 (chloroform), 벤젠 (benzene), 톨루엔 (toluene), 아세토니트릴 (acetonitrile), 옥탄올 등의 알코올, 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

또한 상기 조성물에는 기타 첨가제를 5 중량 이내로 더 첨가할 수 있으며, 예를 들어 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등과 같은 것을 첨가할 수 있다.

또한 본 발명에서는 상기 가용화용 조성물의 액상 제형을 제공한다.

본 발명의 액상 제형은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 9~90 중량, 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량 및 유기 용매 9~90.9 중량으로 이루어진다.

상기 액상 제형은 상기 가용화용 조성물 1~99 중량을 유기 용매 1~99 중량과 혼합하여 제조되며, 구체적으로 상기 액상 제형의 제조방법은

- 1) 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물을 1종 이상의 유화제와 함께 유기 용매에 완전히 녹여 점성의 액체를 만든 후 유기 용매를 제거하는 단계 (단계 1);
- 2) 상기 단계 1의 가용화용 조성물을 유기 용매와 혼합하여 균일한 액상을 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

상기 단계 1에서 유기 용매는 특히 알코올, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, 아세톤 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 에탄올을 사용한다.

또한 상기 단계 2에서 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 본 발명에 의한 제형의 용도가 약물 전달 체계에 사용하는 것이 아닐 경우에는 지질 유화제 및 난용성 물질들을 공동으로 용해시키는 유기 용매인 아세톤 (acetone), 클로로포름 (chloroform), 벤젠 (benzene), 톨루엔 (toluene), 아세토니트릴 (acetonitrile), 옥탄올 등의 알코올, 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

상기 액상 제형의 제조 방법을 한 예로서 설명하면, 모노글리세라이드계 화합물을 유화제와 함께 에탄올 등의 용매에 완전히 녹인 후 에탄올을 질소 환경에서 약 40℃로 가열하거나 저기압 하에서 증발시켜 날려보낸다. 이 때 미량의 에탄올이 혼합물에 남아 있을 수도 있으나 이는 최종 제형의 성질과 무관하다. 점성의 액체 즉 가용화용 조성물에 다시 에탄올, 프로필렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 디메틸설폭사이드 등의 용매를 동량 가량 첨가하여 균일한 혼합 액상을 제조한다.

또한 본 발명에서는 상기 액상 제형을 동결 건조하여 제조되는 분말 제형을 제공한다.

상기 분말 제형은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 9~90, 1종 이상의 유화제 0.01~90 및 유기 용매 9~90, 9 중량로 이루어지는 상기 액상 제형을 과량의 물에 분산시킨 후 동결 건조하여 제조되며, 구체적으로 상기 분말 제형의 제조방법은

- 1) 상기 가용화용 조성물의 액상 제형을 과량의 물에 분산시키는 단계 (단계 1); 및
- 2) 상기 단계 1의 분산액에 선택적으로 동결 건조 보호제를 첨가하여 동결 건조시키는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

동결 건조시 제형내 성분의 변성을 방지하기 위하여 동결 건조 보호제 (cryoprotectant)를 사용할 수도 있으며, 상기 액상 제형에 대해 30(w/v) 이하로 첨가하는 것이 바람직하다. 동결 건조 보호제로는 만니톨 (mannitol), 트리할로오즈 (trehalose) 등의 당류, 아르기닌 (arginine) 등의 아미노산류, 알부민 등의 단백질을 사용하는 것이 바람직하다.

또한 본 발명에서는 상기 제형을 약물 전달 체계에 사용하는 용도 및 난용성 물질을 가용화하는데 사용하는 용도를 제공한다.

구체적으로 본 발명에서는 난용성 물질을 포함하는 가용화용 조성물, 이의 액상 제형과 분말 제형 그리고 이들 제형의 제조방법을 제공한다.

본 발명에 의한 난용성 물질을 포함하는 가용화용 조성물은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 9~90 중량; 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량; 1종 이상의 난용성 물질 0.001~50 중량; 및 유기 용매 0~90.9 중량로 이루어진다.

이 때, 모노글리세라이드계 화합물, 유화제 및 유기 용매의 종류는 상기에서 언급된 바와 같다.

상기 조성물은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물과 1종 이상의 난용성 물질을 1종 이상의 유화제와 함께 유기 용매에 녹인 후 유기 용매를 제거하여 제조된다.

또한 본 발명에 의한 난용성 물질을 포함하는 액상 제형은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 9~90 중량; 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량; 1종 이상의 난용성 물질 0.001~50; 및 유기 용매 9~90 중량로 이루어진다.

본 발명에 의한 상기 조성물 및 제형에는 수용성, 지용성 또는 양쪽성인 물질이 모두 봉입될 수 있으므로 본 발명에서 이용될 수 있는 물질은 친수성 (hydrophilic), 친유성 (hydrophobic) 또는 양쪽성 (amphipathic)인 화합물이 모두 포함된다. 구체적으로 본 발명에서 이용될 수 있는 약물로는 항바이러스제, 스테로이드계 소염제 (Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; 이하 'SAID'라 약칭함), 비스테로이드계 소염제 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; 이하 'NSAID'라 약칭함), 항생제, 항진균제, 비타민, 호르몬, 프로스타글란딘 (prostaglandin), 프로스타사이클린 (prostacyclin), 항암제, 항대사제, 축동제 (mitotics), 콜린작용성 약물, 아드레날린 길항제 (adrenaline antagonist), 항경련제, 항불안제, 정온제, 항우울제, 마취제, 진통제, 동화성 스테로이드계, 에스트로젠 (estrogen), 프로게스테론 (progesteron), 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan), 폴리뉴클레오타이드 (polynucleotide), 면역 억제제, 면역 촉진제 등이 있으며, 특히 면역 억제제인 사이클로스포린 A (cyclosporin A), 항암제인 파클리탁셀 (paclitaxel)과 같이 가용화가 어려운 약물도 본 발명에 의하여 용이하게 가용화할 수 있다.

상기 난용성 물질을 포함하는 조성물 및 액상 제형은 또한 통상적으로 사용되는 기타 첨가제를 5 중량 이내로 포함할 수 있다. 첨가제로는 지방산, 지방산의 에스테르 유도체, 지방산의 알코올 유도체 등을 사용할 수 있다.

상기 난용성 물질을 포함하는 액상 제형의 제조방법은

- 1) 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 및 1종 이상의 난용성 물질을 1종 이상의 유화제와 함께 유기 용매에 녹인 후 유기 용매를 제거하는 단계 (단계 1); 및

2) 상기 단계 1의 가용화용 조성물을 유기 용매와 혼합하여 균일한 액상을 제조하는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

상기 단계 1에서 유기 용매는 특히 알코올, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸설폭사이드, 아세톤 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 에탄올을 사용한다.

또한 상기 단계 2에서 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드 또는 이들의 혼합 용매를 사용하는 것이 바람직하며, 본 발명에 의한 제형의 용도나 약물 전달 체계에 사용하는 것이 아닐 경우에는 지질 유화제 및 난용성 물질들을 공동으로 용해시키는 유기 용매인 아세톤, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 옥탄올 등의 알코올, 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다.

상기 액상 제형의 제조 방법을 한 예로서 설명하면, 모노글리세라이드계 화합물을 난용성 물질 및 유화제와 함께 에탄올 등의 용매에 완전히 녹인 후 에탄올을 질소 환경에서 약 40℃로 가열하거나 저기압 하에서 증발시켜 날려보낸다. 이때 미량의 에탄올이 혼합물에 남아 있을 수도 있으나 이는 최종 제형의 성질과 무관하다. 점성의 액체를 다시 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드 등의 용매를 동량 가량 첨가하여 이를 균일한 난용성 물질을 함유한 액상 제형을 제조한다.

또한 본 발명에서는 상기 난용성 물질을 포함하는 액상 제형을 분말 건조하여 제조되는, 난용성 물질을 포함하는 분말 제형을 제공한다.

상기 분말 제형은 1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물 9~90 중량; 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량; 난용성 물질 0.001~50 중량; 및 유기 용매 9~90 중량으로 이루어진 상기 액상 제형을 과량의 물에 분산시킨 후 동결 건조하여 제조되며, 구체적으로 상기 분말 제형의 제조방법은

1) 상기 난용성 물질을 포함하는 액상 제형을 과량의 물에 분산시키는 단계 (단계 1); 및

2) 상기 단계 1의 분산액에 선택적으로 동결 건조 보호제를 첨가하여 동결 건조시키는 단계 (단계 2)로 이루어진다.

동결 건조시 제형내 성분의 변성을 방지하기 위하여 동결 건조 보호제를 사용할 수도 있으며, 상기 액상 제형에 대해 30(w/v) 이하로 첨가하는 것이 바람직하다. 동결 건조 보호제로는 만니톨 (mannitol), 트리할로오즈 (trehalose) 등의 당류, 아르기닌 (arginine) 등의 아미노산류, 알부민 등의 단백질류를 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 의한 상기 제형은 손으로 흔들어 주는 등의 최소한의 기계적 도움에 의해 쉽게 물에 분산시킬 수 있으며, 큐보솜 입자의 분산계를 형성하는 입자의 크기는 일반적으로 200 nm 정도이고 유화제나 난용성 물질의 성질에 따라 500 nm 이하로, 종래에 비해 매우 작다. 특히, 입자 형성시 가혹한 기계적 힘을 가할 필요가 없으므로 입자의 구성 성분이나 약물이 변성되는 것을 방지할 수 있다.

또한 본 발명에 의한 제형은 상온 이하에서 밀봉하여 장기간 동안 안정하게 보관할 수 있으며, 사용하기 전에 물에 가해 분산액을 제조할 수 있으므로 제형의 특성이 변하지 않고 상분리 현상 또한 일어나지 않는다. 특히 장기 보관의 경우, 분말 제형은 유기 용매 및 수분과 접촉하지 않으므로 더욱 바람직하다.

또한 본 발명에 의한 제형은 포함하고 있는 약물에 대해 서방형 방출 양상을 나타내므로 특히 약물 전달 체계에 유리하다 (도 1 및 도 2 참조).

특히 본 발명에 의한 제형을 약물 전달 체계에 사용할 경우에는 경구 투여, 정맥 주사, 점막 투여, 비강내 투여 등이 가능하며, 경구 투여가 가장 바람직하다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.



단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

#### < 실시예 1> 유화제 첨가량의 변화에 따른 액상 제형의 제조 1

##### (1) 가용화용 조성물의 제조

에탄올 약 1 ml에 모노올레인 100 mg과 플루로닉 F-127을 각각 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg 첨가하여 완전히 용해시켰다. 상기 용액에 질소 또는 열을 가해주면서 교반하여 에탄올을 증발시켰다. 이 때 미량의 에탄올이 남아 있어도 제형 제조에 영향을 끼치지 않았다.

##### (2) 액상 제형의 제조

준비된 상기 가용화용 조성물에 에탄올을 최종 농도가 약 50(w/w)가 되도록 1 단계의 각 조성당 각각 115, 120, 125, 130, 135, 140 mg을 가한 후 흔들어 주거나 방치하는 방법으로 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다.

##### (3) 액상 제형의 특성 분석

증류수 3 ml에 상기 액상 제형 2  $\mu$ l를 가한 후 잘 흔들어 혼합하여 분산액을 제조한 후 입자 크기 및 분산도 (polydispersity)를 측정하였다. 본 발명에서 입자의 크기 측정은 말버른 제타사이저 (Malvern Zetasizer)를 이용한 광자 분광법 (Photon Correlation spectroscopy; QELS법)으로 측정하였으며 동일한 시료를 3회 측정하여 평균값을 구하였고, 분산도 (polydispersity)는 입자 크기의 일반적인 분포도로 알려진 정상 로그 분포도의 로그-스케일에서의 분산 정도로 나타내었다 (Orr, Encyclopedia of emulsion technology, 1, 369-404, 1985). 하기의 모든 실시예에서도 입자 크기 및 분산도 측정에 상기 방법을 사용하였다.

상기 제형은 물에 잘 분산되었고 평균 입자 크기는 250 nm 내외였다.

한편 비교군으로서 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법에 의해 제조된 가용화용 조성물 각각에 유기 용매 대신 과량의 증류수를 가하였다. 그 결과 점성이 강한 겔이 형성되었으며 편광 현미경 하에서 등방성 (isotropic) 구조를 갖는 것을 확인하였다. 또한 이 경우에는 제형이 물에 분산되지 않아 입자 크기 측정이 불가능했다.

#### < 실시예 2> 유화제 첨가량의 변화에 따른 액상 제형의 제조 2

상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 제조된 가용화용 조성물에 PEG400을 최종 농도가 약 50(w/w)가 되도록 실시예 1의 단계 1의 각 조성당 각각 115, 120, 125, 130, 135, 140 mg을 가한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 액상 제형 및 분산액을 제조하고 입자 크기 및 분산도를 측정하였다.

이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 약 250 nm였다.

#### < 실시예 3> 유화제 첨가량의 변화에 따른 액상 제형의 제조 3

상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 제조된 가용화용 조성물에 프로필렌글리콜을 최종 농도가 약 70(w/w)가 되도록 실시예 1의 1 단계의 각 조성당 각각 269, 280, 292, 303 mg 가한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 액상 제형 및 분산액을 제조하고 입자 크기 및 분산도를 측정하였다.

이 경우 상기 제형을 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 350 nm였다.

상기 실시예 1 내지 실시예 3의 결과를 종합하여 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

플루로닉 F-127첨가량(mg)	사용 용매			
	물 (비교군)	에탄올	PEG400	프로필렌글리콜
	평균 입자 크기(nm)/ 분산도			
15	분산되지 않음	258.0/0.123	278.0/0.290	312.1/0.257
20	분산되지 않음	254.4/0.069	249.3/0.219	399.1/0.996
25	분산되지 않음	259.3/0.345	277.9/0.428	351.3/0.320
30	분산되지 않음	262.7/0.376	246.1/0.611	336.8/0.356
35	분산되지 않음	274.7/0.367	248.1/0.071	—
40	분산되지 않음	288.8/0.167	262.2/0.396	—

결과적으로 액상 제형 제조시 유기 용매를 첨가하지 않은 경우 제형이 물에 분산되지 않았으며, 본 발명에 의해 제형을 300 nm 이하의 작은 입자 크기로 분산시킬 수 있음을 확인하였다.

#### < 실시예 4> 용매 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 1

##### (1) 가용화용 조성물의 제조

에탄올 약 0.1 ml에 모노올레인 10 mg과 플루로닉 F-127 1.5 mg을 가하여 완전히 용해시켰다. 상기 용액에 질소 또는 열을 가해주면서 교반하여 에탄올을 증발시켰다. 이 때 미량의 에탄올이 남아 있어도 제형 제조에 영향을 끼치지 않았다.

##### (2) 액상 제형의 제조

상기 가용화용 조성물 11.5 mg에 에탄올을 각각 6.25, 9.5, 14.5, 22.0, 34.0, 57.5, 129.5  $\mu$ l씩 가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켰다. 제조된 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 가한 후 잘 흔들어 분산시키고 입자 크기 및 분산도를 측정하였다.

에탄올을 6.25  $\mu$ l, 9.5  $\mu$ l 가하여 액상 제형을 제조한 경우에는 제형이 물에 잘 분산되지 않았으나, 그 이상의 에탄올을 가한 경우에는 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 250 nm 내외로 나타났다.

한편 상기 실시예 4의 단계 1과 동일한 방법에 의해 제조된 가용화용 조성물에 유기 용매 대신 과량의 증류수를 가하였다. 그 결과 점성이 강한 겔이 형성되었으며 편광 현미경 하에서 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다. 이 경우에는 제형이 물에 분산되지 않아 입자 크기 측정이 불가능했다.

#### < 실시예 5> 용매 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 2

상기 실시예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 제조된 가용화용 조성물 11.5 mg에 PEG 400 (폴리에틸렌글리콜 400)을 각각 14.5, 22.0, 34.0, 57.5, 129.5  $\mu$ l씩 가한 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 방법에 의해 액상 제형을 제조하고 물에 분산시켜 입자 크기 및 분산도를 측정하였다.

제형은 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 300 nm 내외로 나타났다.

#### < 실시예 6> 용매 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 3

상기 실시예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 제조된 가용화용 조성물 11.5 mg에 프로필렌글리콜을 각각 14.5, 22.0, 34.0, 57.5, 129.5  $\mu$ l씩 가한 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 방법에 의해 액상 제형을 제조하고 물에 분산시켜 입자 크기 및 분산도를 측정하였다.

프로필렌글리콜을 14.5  $\mu$ l, 22.0  $\mu$ l 가하여 액상 제형을 제조한 경우에는 제형이 물에 잘 분산되지 않았으나, 그 이상 가한 경우에는 물에 잘 분산되었으며 입자 크기는 300 nm 내외로 나타났다.

상기 실시예 4 내지 실시예 6의 결과를 종합하여 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

용매 첨가량( $\mu$ l)	사용 용매		
	에탄올	PEG400	프로필렌글리콜
	평균 입자 크기(nm)/분산도		
0 (비교군)	분산되지 않음	분산되지 않음	분산되지 않음
6.25	분산되지 않음	-	-
9.5	분산되지 않음	-	-
14.5	253.6/0.191	278.0/0.290	분산되지 않음
22.0	254.4/0.105	288.4/0.377	분산되지 않음
34.0	271.9/0.175	294.2/0.393	312.1/0.257
57.5	296.7/0.246	268.0/0.378	295.3/0.222
129.5	296.8/0.191	310.3/0.394	284.8/0.224

#### < 실시예 7> 유화제 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 4

##### (1) 가용화용 조성물의 제조

에탄올 약 1 ml에 모노올레인 100 mg과 유화제로 PEG<sub>2000</sub> PE를 각각 15, 20, 25, 30, 35, 40 mg 첨가하여 완전히 용해시켰다. 상기 용액에 질소 또는 열을 가해주면서 교반하여 에탄올을 증발시켰다. 이 때 미량의 에탄올이 남아 있어도 제형 제조에 영향을 끼치지 않았다.

##### (2) 액상 제형의 제조 및 특성 분석

준비된 상기 가용화용 조성물에 에탄올을 최종농도가 약 50(w/w)가 되도록 각각 115, 120, 125, 130, 135, 140 mg 가한 후 흔들어 주거나 방치하는 방법으로 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 가한 후 잘 흔들어 주어 분산액을 제조한 후 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 20 mg 이하의 PEG<sub>2000</sub> PE를 첨가한 경우에는 잘 분산되지 않았으나, PEG<sub>2000</sub> PE를 그 이상 첨가한 경우에는 잘 분산되어 입자 크기가 350 nm 내외로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 단계 1에서 제조된 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 젤이 형성되고 잘 분산되지 않았으며 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

#### < 실시예 8> 유화제 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 5

유기 용매로서 에탄올 대신 PEG400을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법에 의해 액상 제형을 만들고 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. PEG400을 15 mg 이하 첨가한 경우에는 잘 분산되지 않았으나 그 이상 첨가한 경우에는 잘 분산되었으며, 입자 크기는 400 nm 내외로 나타났다.

#### < 실시예 9> 유화제 첨가량 변화에 따른 액상 제형의 제조 6

유기 용매로서 에탄올 대신 프로필렌글리콜을 각각 269, 280, 292, 303, 315, 327mg 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법에 의해 액상 제형을 만들고 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우에는 프로필렌글리콜 첨가량에 관계없이 모두 잘 분산되었으며, 입자 크기는 350 nm 내외로 나타났다.

상기 실시예 7 내지 실시예 9에 의한 결과를 종합하여 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

PEG <sub>2000</sub> PE 첨가량(mg)	사용 용매			
	물 (비교군)	에탄올	PEG400	프로필렌글리콜
	평균 입자 크기(nm)/분산도			
15	분산되지 않음	분산되지 않음	분산되지 않음	346.1/0.533
20	분산되지 않음	분산되지 않음	421.8/0.579	365.6/0.404
25	분산되지 않음	373.3/0.643	390.5/0.316	381.0/0.443
30	분산되지 않음	344.2/0.689	435.8/0.659	367.9/0.341
35	분산되지 않음	363.7/0.292	405.7/0.801	340.7/0.473
40	분산되지 않음	377.5/0.545	397.8/0.511	370.9/0.606

< 실시예 10> 유화제 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 1

모노올레인 100 mg과 플루로닉 F-68 20 mg을 에탄올 약 1 ml에 첨가하여 완전히 용해시킨 다음 실시예 1과 같은 방법에 의해 에탄올을 제거하여 가용화용 조성물을 제조하였다. 이 가용화용 조성물에 에탄올 120 mg을 가하여 실시예 1과 동일한 방법에 의해 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조하고 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 287.3 nm, 분산도는 0.273으로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

< 실시예 11> 유화제 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 2

모노올레인 100 mg과 플루로닉 F-68 20 mg을 에탄올 약 1 ml에 첨가하여 첨가하여 완전히 용해시킨 다음 실시예 1과 같은 방법에 의해 에탄올을 제거하여 가용화용 조성물을 제조하였다. 이 가용화용 조성물에 프로필렌글리콜 120 mg을 가하여 실시예 1과 동일한 방법에 의해 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조하고 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 265.0 nm, 분산도는 0.259로 나타났다.

< 실시예 12> 유화제의 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 3

플루로닉 F-68 대신 DNPC (Dinonanoylphosphatidylcholine) 15 mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하고, 이 가용화용 조성물에 에탄올을 첨가하여 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 505.0 nm, 분산도는 0.422로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

< 실시예 13> 유화제의 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 4

플루로닉 F-68 대신 Tween 20을 20mg 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하고, 이 가용화용 조성물에 에탄올을 첨가하여 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 264.5 nm, 분산도는 0.476로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

#### < 실시예 14> 유화제의 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 5

플루로닉 F-68 대신 Tween 80을 20 mg 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하고, 이 가용화용 조성물에 에탄올을 첨가하여 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 234.0 nm, 분산도는 0.305로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

#### < 실시예 15> 유화제의 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 6

플루로닉 F-68 대신 크레모포어 EL (cremophor EL) 20 mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하고, 이 가용화용 조성물에 에탄올을 첨가하여 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 218.4 nm, 분산도는 0.330으로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

#### < 실시예 16> 유화제의 종류 변화에 따른 액상 제형의 제조 7

플루로닉 F-68 대신 DOTAP (1,2-Dioleoyl-3-trimethylammonium propane) 20 mg을 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하고, 이 가용화용 조성물에 에탄올을 첨가하여 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 397.1 nm, 분산도는 0.439로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되고 잘 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

상기 실시예 10 내지 실시예 16의 결과를 종합하여 하기 표 5에 나타내었다.

[표 5]

유화제	유기 용매	입자 크기 (nm)	분산도
플루로닉 F-68	에탄올	287.3	0.273
	프로필렌글리콜	265.0	0.259
DNPC	에탄올	505.5	0.422
Tween 20	에탄올	264.5	0.476
Tween 80	에탄올	234.0	0.305
크레모포 EL	에탄올	218.4	0.330
DOTAP	에탄올	397.1	0.439
비교군*		분산되지 않음	
* 사용한 유화제의 종류에 관계 없이 비교군 (가용화용 조성물을 유기 용매 사용 없이 직접 물에 분산시키고자 한 경우)은 모두 물에 분산되지 않았다.			

#### < 실시예 17> 유화제의 복합 사용에 따른 액상 제형의 제조 1

## (1) 가용화용 조성물의 제조

모노올레인 65 mg, 유화제인 달걀 PC (lecithine, egg phosphatidyl choline) 35 mg 및 플루로닉 F-127 10 mg을 에탄올 약 1 ml에 가하여 완전히 용해시켰다. 상기 용액에 질소 또는 열을 가해주면서 교반하여 에탄올을 증발시켰다. 이 때 미량의 에탄올이 남아 있어도 제형 제조에 영향을 끼치지 않았다.

## (2) 액상 제형의 제조 및 특성 분석

상기 가용화용 조성물에 에탄올 120 mg을 가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 351.6 nm, 분산도는 0.505로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되었고 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다. 이 경우 입자의 평균 크기는 2117.1 nm, 분산도는 1.000으로 나타났다.

## &lt; 실시예 18&gt; 유화제의 복합 사용에 따른 액상 제형의 제조 2

모노올레인 100 mg, 유화제인 PEG<sub>2000</sub> PE 15 mg 및 DMPC (1,2-dimyristoleyl-sn-3-phosphatidylcholine) 15 mg을 약 1 ml의 에탄올에 가하여 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 이 가용화용 조성물에 에탄올 120 mg을 가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 486.7 nm, 분산도는 0.190으로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되었고 물에 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

## &lt; 실시예 19&gt; 유화제의 복합 사용에 따른 액상 제형의 제조 3

모노올레인 100 mg, 유화제인 플루로닉 F-127 15 mg 및 Tween 20 15 mg을 약 1ml의 에탄올에 가하여 상기 실시예 17과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 이 가용화용 조성물에 에탄올 120 mg을 가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자의 평균 크기는 275.8 nm, 분산도는 0.223으로 나타났다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되었고 물에 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

상기 실시예 17 내지 실시예 19의 결과를 종합하여 하기 표 6에 나타내었다.

[표 6]

실시에	가용화용 조성물의 조성	평균 입자크기(nm)/분산도	
		에탄올 첨가	에탄올 무첨가 (비교군)
17	모노올레인 65 mg플루로닉 F-127 10 mg에그 PC 35 mg	351.6/0.505	2117.1/1.000
18	모노올레인 100 mgPEG <sub>2000</sub> PE 15mgDMPC 15mg	486.7/0.190	분산되지 않음
19	모노올레인 100mg플루로닉 F-127 15mgTween 20 15mg	275.8/0.223	분산되지 않음

< 실시예 20> 비수용성 화합물을 포함하는 액상 제형의 제조

모노올레인 10 mg, 플루로닉 F-127 2 mg 및 올레일 알코올 (oleyl alcohol) 0.2 mg을 에탄올 약 0.1 ml에 가하여 완전히 용해시킨 후 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물 3개를 제조하였다. 여기에 각각 에탄올, 프로필렌글리콜, PEG400을 13 mg씩 첨가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 입자 크기 및 분산도 측정 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

한편 비교군으로 상기 가용화용 조성물에 과량의 증류수를 첨가하였다. 이 경우 점성이 강한 겔이 형성되었고 물에 분산되지 않았으며, 편광 현미경으로 관찰한 결과 등방성 구조를 갖는 것을 확인하였다.

[표 7]

사용한 용매	평균 입자 크기(nm)	분산도
비교군	분산되지 않음	분산되지 않음
에탄올	202.8	0.227
프로필렌글리콜	218.1	0.210
PEG400	209.5	0.127

< 실시예 21> 약물을 포함하는 액상 제형의 제조 1

브로모크레졸 그린 (bromocresol green) 0.5 mg을 모노올레인 100 mg 및 플루로닉 F-127 20 mg과 함께 약 1.4 ml 에탄올에 첨가하여 용해시킨 후 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 여기에 에탄올을 130 mg 첨가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 평균 입자 크기는 283.1 nm, 분산도는 0.583으로 나타났다.

< 실시예 22> 약물을 포함하는 액상 제형의 제조 2

리팜피신 (rifampicin) 0.5 mg을 모노올레인 100 mg, 플루로닉 F-127 20 mg과 함께 약 1.4 ml 에탄올에 첨가하여 용해시킨 후 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 여기에 에탄올을 130 mg 첨가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 평균 입자 크기는 321.3 nm, 분산도는 0.367로 나타났다.

< 실시예 23> 약물을 포함하는 액상 제형의 제조 3

뷰피바카인 (bupivacaine) 2 mg을 모노올레인 100 mg, 플루로닉 F-127 20 mg과 함께 약 1.4 ml 에탄올에 첨가하여 용해시킨 후 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 여기에 에탄올을 130 mg 첨가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 평균 입자 크기는 317.6 nm, 분산도는 0.563으로 나타났다.

#### < 실시예 24> 약물을 포함하는 액상 제형의 제조 4

파클리탁셀 (paclitaxel) 1 mg을 모노올레인 100 mg 및 플루로닉 F-127 20 mg과 함께 약 1.4 ml 에탄올에 첨가하여 용해시킨 후 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 여기에 에탄올을 130 mg 첨가한 후 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형 2  $\mu$ l를 증류수 3 ml에 넣어 분산액을 제조한 다음 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 이 경우 상기 제형은 물에 잘 분산되었으며, 평균 입자 크기는 196.6 nm, 분산도는 0.329로 나타났다.

상기 실시예 21 내지 실시예 24의 결과를 종합하여 하기 표 8에 나타내었다.

[표 8]

약물	평균 입자 크기(nm)	분산도
브로모크레졸 그린	283.1	0.583
리팜피신	321.3	0.367
뷰피바카인	317.6	0.563
파클리탁셀	196.6	0.329

상기 표 8에서 볼 수 있듯이, 약물의 종류에 관계 없이 모두 입자 크기가 350 nm 이하로 나타나 본 발명에 의한 제형은 난용성 약물의 가용화하는 능력이 매우 우수함을 확인하였다.

#### < 실시예 25> 동결 건조 분말 제형의 제조 1

상기 실시예 10과 동일한 방법으로 제조된 액상 제형 0.1 ml를 5트리할로오즈 수용액 1 ml에 첨가하고 손으로 흔들어 분산시킨 후 동결 건조하여 분말 (powder) 제형을 제조하였다. 이 분말 제형 약 3 mg을 각각 3 ml의 증류수에 재분산시켜 분산액을 만든 후 실시예 1과 동일한 방법으로 입자크기 및 분산도를 측정하였다. 그 결과 평균 입자 크기는 388.0 nm, 분산도는 0.386으로 나타났다.

#### < 실시예 26> 동결 건조 분말 제형의 제조 2

상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조된 액상 제형 0.1 ml를 5트리할로오즈 수용액 1 ml에 첨가하고 손으로 흔들어 분산시킨 후 동결 건조하여 분말 (powder) 제형을 제조하였다. 이 분말 제형 약 3 mg을 각각 3 ml의 증류수에 재분산시켜 분산액을 만든 후 실시예 1과 동일한 방법으로 입자크기 및 분산도를 측정하였다. 그 결과 평균 입자 크기는 395.6 nm, 분산도는 0.666으로 나타났다.

상기 실시예 25 내지 실시예 26의 분말 제형에 대한 결과를 종합하여 하기 표 9에 나타내었다.



[표 9]

분말 제형 제조에 사용된 액상 제형의 조성	평균입자크기(nm)	분산도
모노올레인 100 mg 플루로닉 F-68 20 mg 에탄올 120 mg	388.0	0.386
모노올레인 100 mg 플루로닉 F-68 20 mg 프로필렌글리콜 120 mg	395.6	0.666

상기 표 9에서 볼 수 있듯이, 액상 제형을 동결 건조하여 제조한 분말 제형을 다시 증류수에 분산시켜도 입자의 크기는 여전히 약 400 nm로 작아, 본 발명에 의한 분말 제형의 분산성이 우수함을 확인하였다.

#### < 실험예 1> 약물 방출 실험 1

에탄올 약 1.4 ml에 모노올레인 140 mg, 플루로닉 F-127 28 mg 및 리팜피신 0.7 mg을 첨가하여 완전히 용해시킨 후 실시예 1과 동일한 방법으로 가용화용 조성물을 제조하였다. 이 가용화용 조성물에 PEG400 180 mg을 가하고 흔들어 주거나 방치하여 내용물을 완전히 용해시켜 액상 제형을 제조하였다.

상기 액상 제형 250  $\mu$ l를 증류수 1.75 ml에 가하고 흔들어 주어 분산액을 제조한 후 투석막 백 (MWCO = 3500, Spectra/Por<sup>R</sup>, Spectrum Medical Industries, Inc. Laguna Hills, CA. 미국)에 넣고 양쪽을 클로져 (closure)로 묶은 후 10 ml의 인산완충용액 (Phosphate buffered saline, pH = 7.4)에 담가 와동 수조 (37°C)에서 방출 실험을 수행하였다. 일정 시간 간격에 따라 투석막 백 외부의 인산완충용액을 취하여 방출되어 나온 약물을 형광 분광학 (Flourescence Spectroscopy) 방법으로 정량하였다 ( $\lambda_{ex}$  = 370nm,  $\lambda_{em}$  = 480nm). 비교군으로 리팜피신 0.7 mg을 증류수 2 ml에 용해시킨 수용액을 사용하여 방출 실험을 실시하였다.

그 결과 도 1에서 볼 수 있듯이, 비교군은 5시간 안에 80이상의 약물이 방출된 반면 본 발명에 의한 액상 제형은 서방형 방출 양상을 나타내어 120시간 이상 지속적으로 서서히 약물이 방출되었다.

#### < 실험예 2> 약물 방출 실험 2

리팜피신 대신 브로모크레졸 그린 0.7 mg을 사용한 것을 제외하고는 실험예 1과 동일한 방법으로 액상 제형을 제조하여 방출 실험을 수행하였다. 완충액으로 용출된 약물을 617 nm에서의 흡광도를 측정하여 정량하였다. 비교군으로는 브로모크레졸 그린 0.7 mg 만을 증류수 2 ml에 용해시킨 수용액을 사용하여 방출 실험을 실시하였다.

그 결과 도 2에서 볼 수 있듯이, 비교군은 5시간 안에 80이상의 약물이 방출된 반면 본 발명에 의한 액상 제형은 서방형 방출 양상을 나타내었다.

상기 실험예 1 및 실험예 2의 방출 실험 결과를 종합하여 하기 표 10에 나타내었다.

[표 10]

	액상 제형 조성	방출양상
실험예 1	모노올레인 140 mg 플루로닉 F-127 28 mg 리팜피신 0.7 mg PEG400 180 mg	서방형
	리팜피신 0.7 mg	빠른 방출
실험예 2	모노올레인 140 mg 플루로닉 F-127 28 mg 브로모크레졸 그린 0.7 mg PEG400 180 mg	서방형
	브로모크레졸 그린 0.7 mg	빠른 방출

#### < 실험예 3> 보존 기간에 따른 안정성 실험 1

실시예 1에 의해 제조된 액상 제형을 제조 후 곧바로, 또한 제조 후 120일 동안 상온에서 보관한 후 증류수에 분산시켜 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 비교군으로 모노올레인 50 mg 및 플루로닉 F-127 10 mg을 증류수 1 ml에 초음파로 분산시킨 분산액을 제조하였다. 그 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

[표 11]

	입자 크기 (nm) / 분산도	
	제조 직후	제조 후 120일 후
비교군	222.8 / 0.342	3069 / 1.000
본 발명의 액상 제형	254.4 / 0.069	263.4 / 0.247

상기 표 11에서 볼 수 있듯이, 비교군은 제조 직후에는 분산이 잘 되었으나 120일 지난 후에는 분산성이 매우 불량해졌다. 반면 본 발명에 의한 제형은 제조 직후는 물론 120일 지난 후에도 여전히 우수한 분산성을 보였다.

#### < 실험예 4> 보존 기간에 따른 안정성 실험 2

상기 실험예 1 및 실험예 2와 동일한 방법으로 제조된 리팜피신 또는 브로모크레졸을 포함하는 액상 제형을 제조하였다. 이 액상 제형에 대해 제조 직후, 상온 보관 30일 및 120일 후에 증류수에 분산시켜 입자 크기 및 분산도를 측정하였다. 비교군으로는 모노올레인 50 mg, 플루토닉 F-127 10 mg 및 리팜피신 또는 브로모크레졸 0.25 mg을 증류수 1 ml에 초음파로 분산시킨 분산액을 제조하였다. 그 결과를 하기 표 12에 나타내었다.

[표 12]

액상 제형 조성	평균입자크기(nm) / 분산도		
	0 일	30 일	120 일
리팜피신 포함하는 비교군	128.3/0.111	153.8/0.395	상분리 일어남
모노올레인 140 mg플루토닉 F-127 28 mg리팜피신 0.7 mgPEG400 180 mg	283.1/0.583	329.8/0.669	278.5/0.673
브로모크레졸 포함하는 비교군	134.0/0.197	180.9/0.445	상분리 일어남
모노올레인 140 mg플루토닉 F-127 28 mg브로모크레졸 그린 0.7 mgPEG 400 180 mg	321.3/0.367	275.1/0.340	245.2/0.345

상기 표 12에서 볼 수 있듯이, 비교군의 경우 제조 직후에는 분산성이 우수하였으나 장기 보관하게 되면 분산액 내 입자의 크기가 현저히 증가하고 분산성이 저하되었으며 상분리 현상이 나타났다. 반면 본 발명에 의한 액상 제형의 경우 보관 기간에 관계없이 상분리가 일어나지 않았고 입자 크기 및 분산성도 그대로 일정하게 유지되었다.

#### 발명의 효과

이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 의한 제형은 난용성 물질을 안정하게 가용화 시킬 수 있을 뿐만 아니라 물에 분산되어 500 nm 이하 크기의 균질한 입자를 형성한다. 또한 상기 제형은 기계적 힘을 가하지 않고도 쉽게 분산되며 장기 보관시에도 상분리, 가수분해 및 산화의 문제가 발생하지 않으므로 약물 전달 체계에 매우 효과적으로 사용될 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

1종 이상의 모노글리세라이드 (monoglyceride)계 화합물 9~90 중량; 1종 이상의 유화제 0.01~90 중량; 1종 이상의 난용성 물질 0~50 중량; 유기 용매 0~90.9 중량; 및 기타 첨가제 0~5 중량로 이루어지는, 물질의 가용화용 조성물.

##### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 모노글리세라이드계 화합물은 탄소수 10~22인 포화 또는 불포화된 모노글리세라이드계 화합물인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

##### 청구항 3.

제 2 항에 있어서, 모노글리세라이드계 화합물은 모노올레인, 모노팔미톨레인, 모노미리스톨레인, 모노일레이딘 또는 모노이루이신인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 유화제는 인지질, 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제 또는 담즙산인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 5.

제 4 항에 있어서, 인지질은 포스파티딜콜린 (PC) 유도체, 포스파티딜에탄올아민 (PE) 유도체, 포스파티딜세린 (PS) 유도체 및 친수성 고분자가 결합된 지질 (polymeric lipid)을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 6.

제 4 항에 있어서, 비이온성 계면 활성제는 폴록사머 (Poloxamer; Pluronic; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체), 솔비탄 에스테르 (Sorbitan esters; Span), 폴리옥시에틸렌 솔비탄 (polyoxyethylene sorbitans; Tween) 및 폴리옥시에틸렌 에테르 (polyoxyethylene ethers; Brij)를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 7.

제 4 항에 있어서, 음이온성 계면 활성제는 포스파티딜세린 (PS) 유도체, 포스파티딘산 (PA) 유도체 및 소듐 도데실 설페이트 (SDS)를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 8.

제 4 항에 있어서, 양이온성 계면 활성제는 1,2-다이올레일-3-트리메틸암모늄 프로판 (DOTAP), 다이메틸 다이옥타데실암모늄 클로라이드 (DDAB), N-[1-(1,2-다이올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 (DOTMA), 1,2-다이올레일-3-에틸포스포콜린 (DOEPC) 및 3β-[N-[(N',N'-다이메틸아미노)에탄]카바모일]콜레스테롤 (DC-Chol)을 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 9.

제 4 항에 있어서, 담즙산은 콜린산과 그의 염 및 유도체, 데옥시콜린산과 그의 염 및 유도체, 체노콜린산과 그의 염 및 유도체, 리토콜린산과 그의 염 및 유도체를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 10.

제 1 항에 있어서, 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜 (ethylene glycol), 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리 에틸렌글리콜 (polyethylene glycol), 아세토니트릴 (acetonitrile), 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 디메틸설폭사이드, 아세톤 및 이들의 혼합 용매를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 11.

제 1 항에 있어서, 난용성 물질은 친수성 (hydrophilic), 친유성 (hydrophobic) 또는 양쪽성 (amphipathic)인 화합물인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

#### 청구항 12.

제 1 항에 있어서, 난용성 물질은 항바이러스제, 스테로이드계 소염제 (SAID), 비스테로이드계 소염제 (NSAID), 항생제, 항진균제, 비타민, 호르몬, 프로스타글란딘, 프로스타사이클린, 항암제, 항대사제, 축동제 (mitotics), 콜린작용성 약물, 안드레날린 길항제, 항경련제, 항불안제, 정온제, 항우울제, 마취제, 진통제, 동화성 스테로이드제, 에스트로겐, 프로게스테론, 글리코사미노글리칸, 폴리뉴클레오타이드, 면역 억제제 및 면역 촉진제를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 면역 억제제는 사이클로스포린 A인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

청구항 14.

제 12 항에 있어서, 항암제는 파클리탁셀 (paclitaxel)인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 기타 첨가제는 지방산, 지방산의 에스테르류 또는 지방산의 알코올류인 것을 특징으로 하는 가용화용 조성물.

청구항 16.

1종 이상의 모노글리세라이드계 화합물, 1종 이상의 유화제 및 선택적으로 1종 이상의 난용성 물질을 유기 용매에 녹인 후 유기 용매를 제거하는 단계로 구성되는 제 1 항의 가용화용 조성물을 제조하는 방법.

청구항 17.

제 1 항의 가용화용 조성물 1~99 중량 및 유기 용매 1~99 중량로 이루어지는 액상 제형.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, 유기 용매는 알코올, 에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 아세토니트릴, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 디메틸설폭사이드, 아세톤 및 이들의 혼합 용매를 포함하는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 액상 제형.

청구항 19.

제 1 항의 조성물을 유기 용매와 혼합하여 균일한 액상을 제조하는 단계로 이루어지는 제 17 항의 액상 제형을 제조하는 방법.

청구항 20.

제 17 항의 액상 제형을 0~30(w/v)의 동결 건조 보호제 (cryoprotectant)와 함께 동결 건조하여 제조되는 분말 제형.

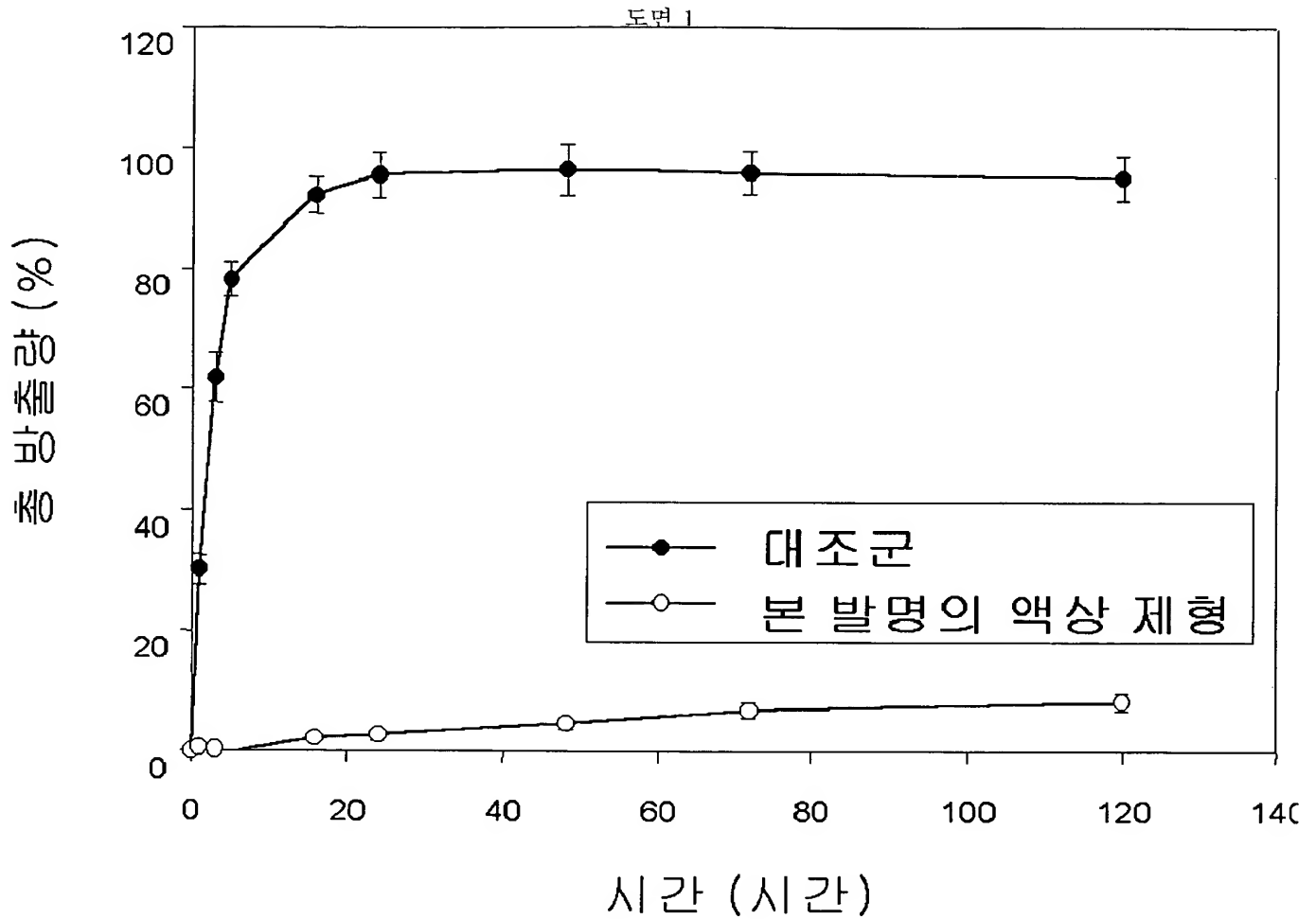
청구항 21.

제 20 항에 있어서, 동결 건조 보호제는 만니톨 (mannitol) 및 트리할로즈 (trehalose)를 포함하는 당류, 아르기닌을 포함하는 아미노산류, 알부민을 포함하는 단백질류, 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 분말 제형.

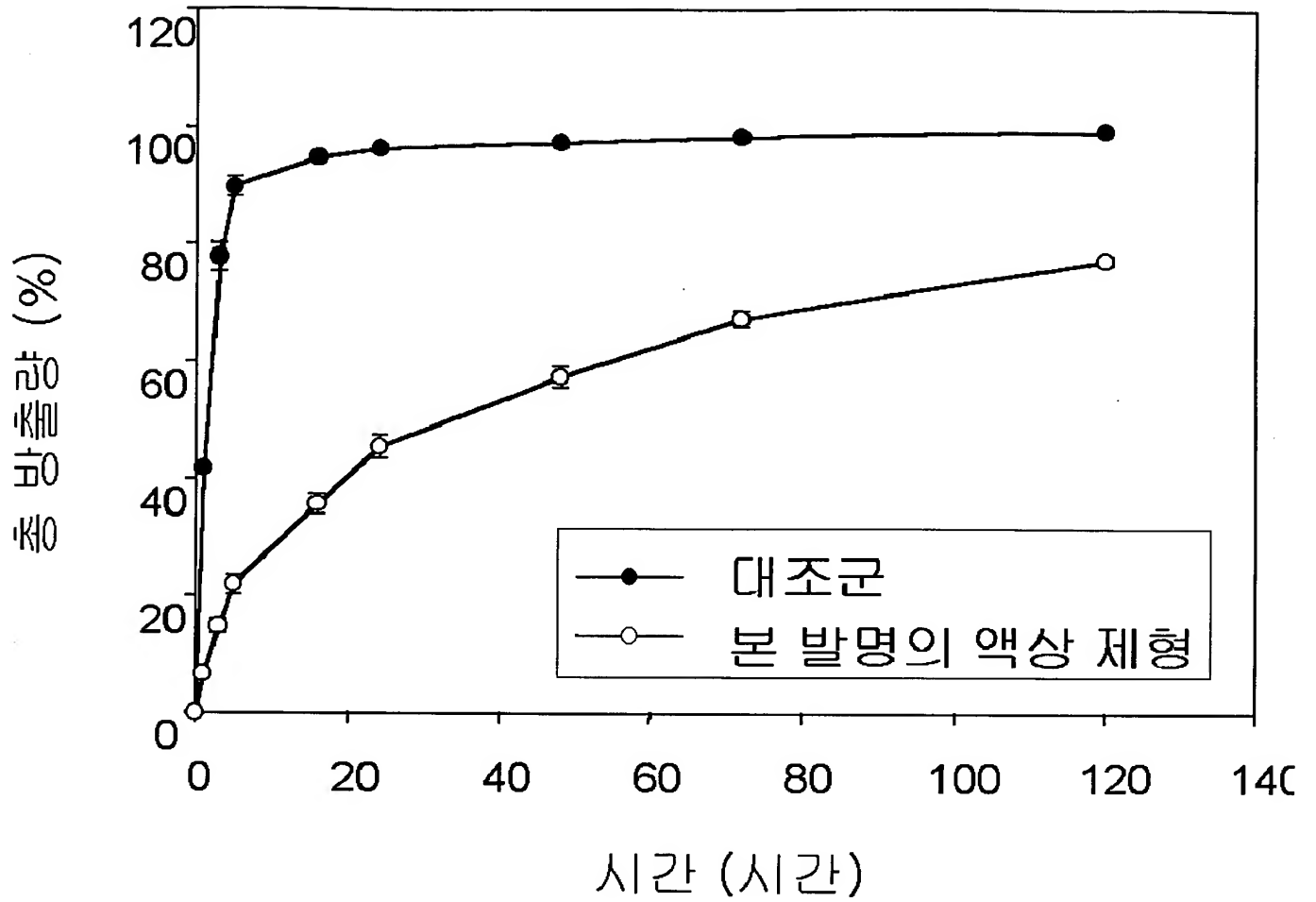
청구항 22.

- 1) 제 17 항의 액상 제형을 과량의 물에 분산시키는 단계 (단계 1); 및
- 2) 상기 단계 1의 분산액에 선택적으로 동결 건조 보호제를 첨가하여 동결 건조시키는 단계 (단계 2)로 이루어지는 제 20 항의 분말 제형을 제조하는 방법.

도면



도면 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**